

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° 758

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Avian Hortensiu IVANOVICI

Né le 4 décembre 1910, à Suceava (Roumanie)

Étude des Vaccinations associées
par Vaccins mixtes
en Médecine humaine

Président : M. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Avian Hortensiu IVANOVICI

Né le 4 décembre 1910, à Suceava (Roumanie)

Étude des Vaccinations associées
par Vaccins mixtes
en Médecine humaine

Président : M. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINE ¹ .
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT., Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
	} Clinique obstétricale.	MM.	
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A SES PARENTS

A M. LE PROFESSEUR L. TANON

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage respectueux.*

A M. LE DOCTEUR H. CAMBESSÉDÈS

*Témoignage de notre reconnais-
sance pour les précieuses indications
qu'il a bien voulu nous donner.*

Étude des Vaccinations associées par Vaccins mixtes en Médecine humaine

I

Historique.

La vaccination associée est une méthode d'immunisation active consistant dans l'introduction dans un organisme vivant, d'une façon concomitante et par une unique voie d'introduction, d'un mélange de deux ou plusieurs vaccins, c'est-à-dire cultures microbiennes atténuées ou toxines d'origine microbienne simples ou traitées selon la méthode des anatoxines de Ramon, dans le but de faire naître dans l'organisme ainsi vacciné une immunité multiple à l'égard de ces antigènes. L'intérêt de cette méthode réside dans sa supériorité sur les vaccinations simples, car non seulement elle confère l'immunité contre plusieurs antigènes à la fois, mais encore semble avoir comme résultat un renforcement de l'immunité, dû aux réactions de l'organisme, contre certains d'autres ; en résumé, c'est une méthode de vaccination réalisant une simplification de la technique d'administration des vaccins pour obtenir des résultats d'immunisation incontestablement meilleure.

La vaccination associée prend naissance de l'observation que fit en 1924 Ramon, qui en injectant à un cheval de la toxine diphtérique remarqua que la quantité d'antitoxine augmentait dans le sérum du cheval chaque fois qu'il se produisait une réaction locale, au lieu d'injection, plus forte. Ceci l'amena à associer à la toxine diphtérique destinée aux chevaux producteurs de sérum antidiphtérique, de la poudre de tapioca. Un abcès ainsi causé au lieu d'injection déterminait une augmentation notable de l'antitoxine diphtérique dans le sérum.

La réaction causée par la poudre de tapioca présentant des inconvénients dans la pratique humaine, Ramon et Zoeller en 1926 eurent l'idée d'associer à l'anatoxine diphtérique — qui avait gagné déjà droit de cité dans la thérapeutique et les sciences prophylactiques — un vaccin microbien, agent d'une réaction locale plus modérée — en l'espèce le vaccin antitypho-paratyphique (T. A. B.) — pour envisager ainsi l'application de la méthode chez l'homme. Ils firent des essais aussi avec une association vaccinale bi-anatoxique tétanique et diphtérique sans adjonction de vaccin microbien. Les résultats furent de deux sortes :

- une production simultanée d'immunités (contrôlée par les méthodes biologiques dont on dispose : réaction de Schick, recherche des agglutinines, dosage du pouvoir neutralisant du sérum) contre les antigènes administrés.
- une augmentation notable des antitoxines diphté-

rique ou tétanique du sérum, et, semble-t-il aussi, des agglutinines anti T. A. B.

En 1928, la thèse de Noury, inspirée par Martin, précise les connaissances en matière de vaccination associée et conclut aux mêmes avantages incontestables de cette méthode.

La même année, en septembre, Martin, Loiseau et Laffaille publient dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, les résultats obtenus par la vaccination associée chez les élèves d'une école d'infirmières, et après avoir analysé les indications, les contre-indications ainsi que les réactions observées, ils se demandent si les réactions locales obtenues par l'adjonction de corps microbiens — ainsi que l'avait déjà fait Ribadeau-Dumas et Chabrun chez le nourrisson — ou d'un vaccin microbien aux anatoxines n'était de nature à renforcer constamment la vaccination par les anatoxines. Ils constatent en même temps une augmentation du pouvoir agglutinant chez tous les sujets vaccinés.

En octobre 1928, Zoeller dans une communication à l'Académie de Médecine, définit sa méthode des vaccinations associées comme une méthode se servant d'une association d'antigènes de nature assez différente et s'adressant par une même série de manœuvres à des maladies dissemblables, septicémiques comme la fièvre typhoïde, et infectieuses comme la diphtérie et le tétanos. Il définit le rôle de la réaction locale et l'innocuité des vaccinations associées. L'auteur communique aussi les constatations qu'il a faites lorsqu'il

a vacciné sur l'invitation du D^r Cartier dans un orphelinat.

Il propose la création de centres de vaccination pour intensifier la propagande en faveur des vaccinations.

Louis Martin précise dans la discussion qui s'ensuit la valeur double anti-typhique et anti-diphtérique de cette méthode, valeur contrôlable par les réactions biologiques dont on dispose.

Les conclusions sur lesquelles tout le monde est d'accord sont l'innocuité et l'efficacité de la méthode, avec la réserve pour l'innocuité d'une sélection sérieuse des sujets à vacciner, les contre-indications à observer étant les mêmes que pour les vaccinations avec chaque antigène à part. Une réaction générale forte doit arrêter l'application de la vaccination par voie sous-cutanée en cours, autorisant seulement sa poursuite par voie nasale. Une condition de réussite est aussi, l'espacement des injections vaccinales à des intervalles d'une durée suffisante, chacun des éléments vaccinaux produisant ainsi des réactions immunisantes plus complètes. L'avantage du point de vue de la diffusion sociale de la vaccination associée se trouve dans la réduction des actes de petite chirurgie — piqûres — à un minimum tout en assurant une immunisation multiple.

En 1929, grâce aux critiques concernant la technique des vaccinations associées formulées par le D^r Duigon, le D^r M. Coffin donne des précisions quant aux durées optimales des intervalles entre les injections vaccinales.

En 1930, Ramon expose dans un article de la *Revue Médicale Française*, les points capitaux des vaccinations par anatoxines et de la vaccination associée. Dopfer fait en 1931, son premier compte rendu de l'application de la vaccination associée en milieu militaire et indique que cette méthode prophylactique qui présente pour l'armée un triple avantage : sanitaire, militaire et budgétaire, a son application depuis 1927 dans ce milieu. Pendant la période 1927-1930, environ 7.000 vaccinations ont été pratiquées avec un résultat excellent, car on n'a enregistré que 4 cas de diphtérie chez les vaccinés pendant cette époque. La vaccination anti-typhique est obligatoire dans l'armée française depuis 1914, la vaccination anti-diphtérique a été administrée aux volontaires seulement, néanmoins en cas d'urgence la vaccination collective anti-diphtérique restait possible sous la réserve d'une décision ministérielle spéciale.

La diphtérie faisant des poussées régulièrement consécutives aux nouvelles incorporations — les recrues ne jouissent pas de l'immunité acquise par les anciens soldats au contact d'un milieu où la diphtérie sévit d'une manière endémique et quelquefois épidémique — l'auteur obtient du Conseil Supérieur d'Hygiène et Epidémiologie Militaire de prendre des mesures pour une vaccination anti-diphtérique collective associée à la vaccination anti-typhique. Cette association des vaccins présentait pour l'armée l'avantage de réduire le temps perdu pour l'instruction à un minimum, de simplifier les opérations de vaccination en cumulant

deux vaccinations en une seule série de piqûres, et enfin elle permettait l'espoir d'enrayer la diphtérie par une immunisation solide des jeunes soldats. Une réaction de Schick pratiquée chez les recrues nouvellement incorporées devait désigner ceux qui, réceptifs pour la diphtérie, devaient être vaccinés par l'anatoxine et le T. A. B., les soldats ayant une réaction de Schick négative ne subissant que la vaccination par le T. A. B. seul.

La technique ayant été réglée, selon les données qu'on possédait, la vaccination associée donna les résultats espérés, confirmant ainsi, avec une expérience de quelques milliers de cas, les données d'ordre biologique de Ramon, Zoeller, Martin, Loiseau et Lafaille. Les résultats confirmèrent encore les constatations de Zlatogoroff et Kostereff (janvier 1931) au sujet du fléchissement de l'immunité anti-diphtérique, et de la réaction de Schick comme corollaire, à la suite de la fatigue physique inhérente à l'adaptation des jeunes recrues à la vie militaire qui créerait chez eux un état d'anergie passagère.

Grâce à l'activité de Dopter, la vaccination anti-diphtérique devient par la loi du 21 décembre 1931 obligatoire dans l'armée française. La vaccination anti-typhique l'étant déjà depuis 1914, la loi prévoit l'application sous forme de vaccination associée de ces deux vaccins chez les jeunes soldats.

En 1932, Dopter publie un bilan des atteintes diphtériques constatées chez les sujets appartenant à 35 groupements de jeunes soldats ayant subi depuis

avril 1930-mai 1932 la vaccination anti-typhoparatyphique-anti-diphthérique, ainsi que chez ceux n'ayant pas été soumis à la vaccination associée. Les résultats sont nettement en faveur des mesures adoptées.

En 1932, Fricker et Ferrabouc publient un article très documenté sur l'application dans l'armée des vaccinations associées, et les auteurs précisent les points essentiels de la question à la lumière des résultats obtenus en milieu militaire.

En 1933, Dopter fait connaître les statistiques se rapportant à plus de 15.000 cas de vaccinations dans l'armée et renouvelle ses appréciations favorables à la vaccination associée.

Ramon et Djourichitch donnent les conclusions de leurs études comparatives chez le cobaye et chez le lapin des résultats de la vaccination associée au moyen de divers germes et toxines. Ils formulent des constatations qui ajoutent aux anciennes connaissances celle de la nécessité absolue d'un unique point d'injection simultanée des vaccins associés, seule raison d'une heureuse influence de la réaction locale, due au vaccin microbien sur la production des anti-toxines.

Giraud étudie la méthode chez l'enfant en 1934. Meersseman examine avec 13 observations à l'appui les contre-indications rénales et fixe les limites de cette contre-indication majeure qu'est la débilité rénale. Ramon et Djourichitch, rendent compte d'une nouvelle expérimentation. Enfin Suhateanu, Albesco et Tarcoveano publient des statistiques concernant

l'application de la méthode des vaccinations associées (T. A. B. + anatoxine diphtérique et T. A. B. + anatoxine streptococcique hémolytique) dans l'armée roumaine. Leurs résultats un peu discordants relèvent probablement d'une technique ayant réduit à une semaine les intervalles entre les piqûres.

Tanon et Cambessédès résument dans un article de la *Revue de Puériculture*, la valeur de la méthode et les avantages incontestables qu'elle présente.

En 1935, Boisserie, Lacroix et Doche publient des comptes rendus de la vaccination associée chez les enfants. Les trois années de pratique de la méthode au sanatorium de Gradignan confèrent aux premiers une autorité dans la matière. Henri, Guilleman et Passa étudient les réactions au cours des vaccinations associées, tant du point de vue clinique que du point de vue des réactions du milieu sanguin.

Déjà, en 1933, Dopter, à la demande de Ramon, pratique la vaccination antitypho-paratyphique-antidiphtérique en se servant d'un vaccin T. A. B. additionné d'anatoxine diphtérique à 15 unités anatoxiques par 1 cmc., qu'il injecte à 2 reprises, avec un total de 30 U. A. Les résultats sont excellents, meilleurs qu'avec la méthode des 3 injections (voir technique). En 1935, Ramon constate que la méthode des vaccinations associées au moyen de 2 injections (30 U. A. du total) simplifie cette vaccination, lui promettant un avenir certain dans la pratique courante.

En 1936, Andrieu publie une observation concernant un cas d'érythrodermie consécutive à une vaccination

associée et constate qu'il s'agit du seul cas publié, probablement parce qu'extrêmement rare.

Dans la *Pédiatrie pratique* paraît un article de Dreyfus-Sée sur l'application de la vaccination associée chez l'enfant en milieu scolaire, article dont les conclusions sont — ainsi que le souhaitent les médecins inspecteurs des écoles — en faveur d'une vaccination bi-anatoxique anti-tétanique et anti-diphtérique faites à l'école et réservant la vaccination par le T. A. B. + une anatoxine au médecin de famille, car les contre-indications chez l'enfant ne peuvent en être connues individuellement que par lui.

Didier Hesse précise des points pratiques et Ramon donne dans le *Concours Médical* du 5 janvier ainsi que dans *L'Echo Médical du Nord* du 31 mai 1936 les indications pratiques complètes avec des précisions de technique et de posologie nécessaires pour une adoption en pratique courante des vaccinations associées.

Enfin, les vaccinations associées en médecine humaine et vétérinaire figurent au programme des discussions du Congrès d'hygiène qui se tient à Paris en octobre 1936.

II

Statistiques.

Avec le recul de dix ans qu'on a aujourd'hui, la question de savoir si les vaccinations associées doivent être considérées comme un moyen incontestable pour faciliter les mesures préventives ou d'arrêt des épidémies, a reçu pleinement sa réponse affirmative. En effet les statistiques, — publiées depuis que Ramon fit entrevoir cette possibilité de simplification d'une technique qui restait un des obstacles des plus importants non seulement pour la diffusion des vaccinations dans le grand public, mais même dans les collectivités telles que les armées et les écoles — se sont succédées régulièrement chaque année, produisant de nouvelles confirmations de l'excellence de cette méthode prophylactique.

Les résultats obtenus grâce aux connaissances déjà parfaites des indications et surtout des contre-indications des vaccinations simples permettent d'espérer que les vaccinations associées vont se substituer — le temps aidant — aux anciennes vaccinations qui déjà montraient une désignation de vaccinations partielles.

La première statistique publiée fut celle de Ramon

et Zoeller en 1926 et se rapportant à 20 observations prises par les auteurs chez des individus ayant déjà été vaccinés contre les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, mais ayant un sérum à pouvoir agglutinant faible. Les auteurs remarquent qu'après la vaccination la quantité d'agglutinines du sang avait augmenté, ce qui ne leur paraît pas garantir l'immunité mais seulement signer une nouvelle introduction de T. A. B. dans l'organisme. L'immunité antidiphthérique avait été recherchée chez les 20 sujets par la réaction de Schick, et on la trouva variant de 1/10 jusqu'à 1/30 d'unité antitoxique chez 9 sujets. Chez ceux-là la première injection de vaccins associés fit monter le taux de substances neutralisantes à des chiffres de 35 unités antitoxiques par centimètre cube. Les autres 11 sujets qui au départ avaient une réaction de Schick positive et une réceptivité diphthérique à peine défendue par un taux humoral d'antitoxines de 1/100 d'Unité Antitoxique, une nouvelle prise de sang étant pratiquée au moment de la deuxième injection, c'est-à-dire dix-huit jours après la première injection, fit constater que l'antitoxine avait atteint dans le sérum de 7 sujets un taux supérieur à 1/30 U. A., l'un d'eux avait même 3 U. A. par centimètre cube. Quinze jours après la deuxième injection une nouvelle prise de sang trouva chez 9 sujets sur 11 des taux d'antitoxine dans le sérum dépassant 1/10 U. A. par centimètre cube. Tous ces sujets avaient à ce moment-là une réaction de Schick négative franchement. Les 2 autres sujets avaient une réaction de Schick faiblement positive et moins de

1/30 U. A. par centimètre cube de sérum. La conclusion de cette première série d'observations serait que la vaccination associée donnait 10% de résultats insuffisants chez des individus pris au hasard dont presque la moitié jouissait déjà d'une immunité antidiphtérique contrôlée par la réaction de Schick. La suite prouva qu'une modification de la technique allait remédier considérablement à cette insuffisance. Ramon et Zoeller constatèrent en même temps que le T. A. B. injecté avec de l'anatoxine tétanique produisait la même augmentation du pouvoir agglutinant du sérum que précédemment et que les vaccinés possédaient un sérum neutralisant 1.000-3.000 doses mortelles de toxine tétanique. La conclusion, et c'est cela qui poussa à des nouvelles recherches, en était que les vaccins associés, quoique différents autant que peuvent l'être des bacilles T. A. B. chauffés et l'anatoxine, ne contre-carraient nullement leur action immunisante respective, ils la favorisaient plutôt.

Martin, Loiseau et Laffaille pratiquent chez 30 élèves infirmières, dont 23, c'est-à-dire 76,6 % ayant une réaction de Schick positive — la vaccination associée de T. A. B. + anatoxine diphtérique. La première injection donna trois réactions fébriles moyennes et une réaction forte, la deuxième trois réactions fortes et sept moyennes. La troisième injection ne fut pratiquée que chez 17 élèves avec un mélange renfermant deux volumes d'anatoxine pour un volume de vaccin T. A. B. chauffé de l'Institut Pasteur. Les élèves ayant fait des réactions fébriles furent évincées d'une vacci-

nation complète par voie sous-cutanée, celles ayant fait une fièvre typhoïde antérieurement ne furent vaccinées que par l'anatoxine seule. La réaction de Schick pratiquée 3 semaines plus tard chez 23 élèves vaccinées donna 100 % de réactions négatives. Mais les auteurs constatent l'apparition de phénomènes réactionnels plus importants avec les vaccins associés qu'avec l'anatoxine seule. Une année plus tard, 43 nouvelles élèves présentant un Schick positif furent vaccinées par ce même procédé. Les réactions furent variables. La réaction de Schick pratiquée chez 19 élèves ayant subi une vaccination complète donne de nouveau 100 % de résultats bons, c'est-à-dire la totalité des vaccinées étaient immunisées contre la diphtérie. La recherche des agglutinines permet de constater un pouvoir agglutinant du sérum considérablement augmenté et cela d'une façon aussi importante pour tous les sujets. Seize mois après la vaccination une nouvelle réaction de Schick est toujours négative et le pouvoir agglutinant du sérum atteint 1/250. Les auteurs n'éliminent en outre, que temporairement les sujets ayant présenté des réactions fortes. Les enfants supportent bien mieux les vaccinations que les adultes. Zoeller présente les résultats et les constatations qu'il put faire en vaccinant par la nouvelle méthode 217 sujets entre 7 et 20 ans. L'auteur n'a pas pratiqué de réaction de Schick préalable. Ayant éliminé une albuminurique et n'ayant administré à six autres sujets que l'anatoxine sans lui associer le T. A. B., il réalisa 210 vaccinations complètes. Deux mois après la

dernière injection, la réaction de Schick était négative chez tous les sujets. 3 réactions ayant paru douteuses l'auteur fit pratiquer un dosage des antitoxines du sang et constata une forte immunité dans tous les cas, 7 autres titrages révélèrent les mêmes résultats.

Une série de statistiques militaires parues depuis 1930 sont de nature à lever toute possibilité de doute au sujet des avantages que présente la méthode des vaccinations associées pour des collectivités telles que l'armée, car ce milieu paraissait le mieux indiqué pour permettre de tirer des conclusions d'ensemble. En effet, à l'état endémique, la diphtérie avait vu passer la proportion de ses atteintes de 0,94 pour 1.000 hommes d'effectif en 1913 (Dopter, 1931) à 2,28 ‰ en 1920, à 6,39 ‰ en 1929. Les moyens dont disposaient les médecins militaires pour enrayer l'augmentation du nombre des atteintes (dépistage des atteintes avérées, ou même frustes, isolement des malades, dépistage des porteurs de germes, isolement et traitement de ces derniers, désinfection) pouvaient être considérés comme insuffisants devant les proportions chaque année croissantes du nombre des atteintes. Dans ces conditions et considérant les bons résultats que donnait la vaccination par l'anatoxine diphtérique, on décida de l'appliquer sous forme de vaccination associée au T. A. B., aux seuls volontaires. Les 7.000 vaccinations associées, pratiquées jusqu'en 1930, furent administrées aux officiers, sous-officiers et à leurs familles. Le résultat en fut incontestablement très bon car on n'enregistra que 4 atteintes de diphtérie chez

les vaccinés contrôlés bactériologiquement et restées bénignes.

Les statistiques publiées par les auteurs militaires jusqu'en 1933 se trouvent résumées dans un compte rendu d'ensemble dû au médecin général Dopter. L'auteur dresse le bilan des vaccinations associées dans l'armée et établit que sur 15.126 vaccinés régulièrement, 27 contractent la diphtérie dont 7 de deux à quinze jours après la troisième injection, avant l'installation de l'immunité ; les 20 autres font leur maladie de 1 mois à 8 mois après la dernière injection vaccinale. Dans l'ensemble, les vaccinés fournissent 1,32 cas de diphtérie pour 1.000 vaccinés. En même temps, la proportion est de 10,54 pour 1.000 chez les non-vaccinés 2443 cas pour un effectif global de 4200. Ces chiffres indiquent nettement la supériorité de la vaccination sur les mesures prophylactiques qui étaient habituelles avant l'introduction de la vaccination dans l'armée et, qui n'ont pas manqué d'être prises pour les effectifs non vaccinés. La vaccination associée s'avère comme une méthode de choix car non seulement de nature à permettre la vaccination simultanée des effectifs, elle assure une immunisation anti-typho-paratyphique égale à celle obtenue par le T. A. B. seul. En effet, à l'occasion d'une épidémie qui s'est déclarée à Grenoble en 1932, le nombre des atteintes parathyroïdes B est égal pour les vaccinés par le T. A. B. seul et pour ceux ayant vécu des vaccins associés. Dans l'ensemble uniquement des atteintes bénignes. Les conclusions qui se dégagent des statis-

tiques militaires confirment les opinions énoncées en quelque sorte *a priori* par Ramon et Zoeller, à savoir que l'association d'un vaccin microbien à une anatoxine renforce l'immunisation par l'anatoxine sans que le réciproque soit vrai, mais l'immunisation par le vaccin microbien n'est nullement diminuée de ce fait. Les statistiques militaires offrent encore des conclusions nettes quant à la valeur prophylactique de la méthode des vaccinations en général et des vaccinations associées *ipso facto*.

Les statistiques publiées par Suhateaum, Albescu et Tarcoveaum (1934) sont remarquables à plusieurs points de vue, et si les résultats observés par ces auteurs ne paraissent pas s'accorder avec ceux publiés par les médecins français l'explication paraît en être la différence des techniques d'administration des vaccins. En effet, et nous reviendrons au moment de la discussion de la technique des vaccinations associées. Les intervalles entre deux injections consécutives de vaccins est généralement de trois semaines en France — rarement de deux —, tandis que les auteurs roumains font succéder les injections à une semaine d'intervalle. L'importance particulière des constatations de ces statistiques réside dans le fait que les auteurs emploient — les atteintes de la scarlatine étant fort nombreuses dans l'armée roumaine — l'anatoxine streptococcique hémolytique en association avec le T. A. B. pour un lot de soldats et l'anatoxine diphtérique associée au même T. A. B. pour un deuxième lot.

En voici les chiffres. Les auteurs divisent un effectif de 2.956 recrues en 2 groupes — la scarlatine sévissant d'une façon plus intensive que la diphtérie —. Un premier groupe de 1.915 soldats présente 1.089 intradermoréactions de Dick positives (53 %) et 826 intradermoréactions négatives (47 %). Sur les 1.089 réactions de Dick positives, 471 sujets reçoivent les 3 injections vaccinales à vaccins associés. Les réactions post-vaccinales n'ont différé en rien, des réactions vaccinales par le T. A. B. seul « à quelques exceptions près ».

Un mois après la dernière injection 15 % des sujets présentaient une intradermoréaction positive ; 6 mois après, 17 % des réactions furent positives.

Le deuxième groupe de 1.041 soldats se divise en 523 réactions de Schick positives (50,5 %) et 518 Schick négatifs (49,5 %).

Les sujets présentant une réaction de Schick positive ayant été examinés sous le rapport des contre-indications qu'ils pouvaient présenter aux vaccinations, 395 seulement reçurent les injections vaccinales de T. A. B. + anatoxine diphtérique. Les réactions de Schick de contrôle pratiquées 1 mois et 6 mois après la dernière injection donnèrent :

à 1 mois.... 10,3 % de réactions de Schick positives
à 6 mois.... 8,2 % de réactions de Schick positives

Donc 89,7 % et 91,8 % de Schick négatifs.

22 soldats ayant reçu les vaccins associés furent examinés au point de vue de la présence des aggluti-

nines sanguines anti T. A. B. La réaction de Widal (cultures inactivées à 60° et un antigène à 0° alcoolique préparé d'après la méthode de Wadsworth) donna 4 % résultats négatifs anti T, 40 % anti-para A et 52 % anti-para B.

Les vaccinés uniquement par le T. A. B. au nombre de 100, présentaient des résultats négatifs en raison de 25 % anti T, 60 % anti-para A et 60 % anti-para B. La réaction de Bordet Gengou donne 94 % résultats positifs pour les vaccinés par les vaccins associés et 68 % pour les vaccinés uniquement par le T. A. B. Considérés à part, les taux des résultats positifs pour le para A seulement, est de 90 % chez les vaccinés par vaccins associés, de 47 % chez les vaccinés uniquement anti T. A. B. Pour le para B les taux sont de 86 % chez les sujets ayant reçu des vaccins associés, de 44 % chez les vaccinés seulement par le T.A.B.

Les conclusions qui se dégagent des vaccinations pratiquées par les auteurs sont triples : 1° Les vaccinations par mélange de vaccin T. A. B. anatoxine diphtérique ou de vaccin T. A. B. + anatoxine de Dick sont parfaitement supportées ; 2° Le sérum des soldats ayant reçu les vaccins associés est plus riche en agglutinines et en sensibilisatrice que celui des soldats ayant reçu uniquement du vaccin anti T. A. B. ; 3° Les agglutinines « 0 » existent à un titre relativement bas (1/200) deux mois après les dernières injections et 6 mois après, elles disparaissent à peu près complètement.

Enfin, les données publiées par Ramon en 1935 fixent

le taux des immunisations par les vaccinations associées à 100 %, immunisations non douteuses avec une proportion de 95 % des sérums recélant plus de 1/10 d'unité antitoxique, le taux d'antitoxine allant chez les uns jusqu'à 30 et 40 unités antitoxiques. D'autre part, l'auteur constate la présence dans le sérum des individus vaccinés par les vaccins associés T. A. B. + anatoxine diphtérique d'agglutinines anti-typhiques et anti-paratyphiques en quantité suffisante pour garantir l'immunité.

Les résultats des vaccinations associées chez les enfants sont aussi probants que chez les adultes néanmoins l'application de la méthode d'une façon généralisée à tous les enfants en milieu scolaire ou de colonies de vacances paraît difficile, car les contre-indications sont souvent impossibles à découvrir, ce qui entraîne des risques de discréditer les vaccinations aux yeux du public. En milieu familial, — le médecin ayant des connaissances suffisantes en ce qui concerne le passé nerveux et glandulaire de l'enfant ainsi que son hérédité sous ce rapport — la décision à prendre est plus aisément, à envisager.

MM. Martin, Loiseau et Laffaille ont vacciné les élèves de l'Ecole départementale de Vitry, leurs conclusions d'ordre technique constatent la nécessité de compléter l'immunisation par une quatrième injection chez tous les sujets n'ayant pas réalisé une immunité suffisante avec trois injections vaccinales.

III

Technique et manipulations de l'administration des vaccins associés.

Les considérations sur la technique — avec l'indication des données pratiques qui forment le but de ce chapitre — doivent s'étendre sur l'ensemble des manipulations aboutissant à l'immunisation des sujets soumis à la vaccination associée. En envisageant les divers points de technique et en procédant dans l'ordre des manipulations successives on est amené à examiner les points suivants : 1^o Les réactions biologiques ou de laboratoire à envisager avant l'administration de la vaccination, réactions de nature à établir le degré de réceptivité du sujet pour les maladies contre lesquelles il semble être utile de le vacciner ; 2^o La vaccination proprement dite réunissant comme questions à résoudre : a) La préparation extemporanée du vaccin ou l'utilisation des vaccins mélangés d'avance ; b) Les doses ; c) La technique des injections ; d) La conduite à tenir après la vaccination et les indications hygiéniques et de régime postvaccinales ; e) Les intervalles entre les injections ; le nombre des injections. Enfin, 3^o Les injections de rappel et, 4^o Les réactions de contrôle des effets de la vaccination.

*
* * *

Un triage sévère à la lumière des données cliniques des sujets sur le point d'être soumis à la vaccination associée est un point capital de conduite à adopter devant la nécessité de doter des individus humains d'une immunité contre certaines maladies. Et le tri est à envisager, quoique les raisons soient beaucoup plus impératives quant à l'application de la vaccination dans les collectivités comme l'armée ou les écoles, autant pour ces dernières que pour les cas isolés de la clientèle particulière en temps ordinaire ou en temps d'épidémie. De cet examen clinique préalable dépend l'innocuité de la vaccination — par vaccin unique ou associé — et par là-même, la faveur que les vaccinations trouveront auprès du public. Aussi les indications et les contre-indications cliniques des vaccinations associées forment l'objet d'étude d'un autre chapitre.

Il reste à savoir si chez un individu trouvé apte à recevoir la vaccination, celle-ci lui sera utile ou simplement aura pour effet de renforcer — au prix d'une réaction vaccinale toujours possible — une immunité déjà existante. Dans la pratique des vaccinations dans les collectivités à cette question s'ajoute, celle d'une simplification et réduction de technique, c'est-à-dire du nombre des injections grâce à l'élimination des individus non réceptifs pour les maladies contre lesquelles on vaccine.

Les vaccinations associées se pratiquent pour les

groupes suivants : a) Association vaccinale d'anatoxines diphtérique et tétanique ; b) Association de vaccins microbiens-anti-typho-paratyphique et anatoxine diphtérique ; c) Association-anti-typho-paratyphique et anatoxine tétanique ; d) Association triple anti-typho-paratyphique-anti-diphtérique-anti-tétanique.

Evidemment en cas de nécessité les associations de vaccins anti-cholérique ou anti-pestueux, dictées par les besoins locaux sous certains climats doivent être envisagées, mais d'une façon courante les associations indiquées plus haut (a-d) présentent un grand intérêt dans la pratique des pays à climat tempéré.

La question de la vaccination anti-scarlatineuse par l'anatoxine streptococcique hémolytique associée au T. A. B. telle qu'elle a été pratiquée dans l'armée roumaine reste encore en suspens et il aurait été utile de connaître les effets de cette vaccination non seulement par le contrôle de la réaction de Dick mais encore sous le rapport des atteintes scarlatineuses chez les sujets vaccinés.

Les réactions établissant le degré de réceptivité par des moyens biologiques ou de laboratoire sont pour les fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes, la recherche des agglutinines du sérum (Réaction de Widal) et la recherche d'une sensibilisatrice spécifique selon la méthode de Bordet-Gengou.

Pour établir le degré d'immunité antidiphtérique la méthode biologique par intradermoréaction de Schick ou la recherche des antitoxines sanguines diphtériques ainsi que leur titrage en unités anti-

toxiques forment des méthodes sûres de renseignement. La méthode de l'intradermoréaction de Dick s'utilise dans les mêmes conditions pour la scarlatine. Le titrage des antitoxines tétaniques permet d'établir le degré de réceptivité pour cette maladie. Enfin, la réaction de Dick présente les mêmes avantages dans le cas de la scarlatine.

La pratique de ces réactions avant l'administration des vaccins associés permet non seulement de retenir pour la vaccination uniquement les sujets qui en ont besoin, mais encore d'établir par les mêmes réactions faites à titre de contrôle quelque temps après la fin de la série d'injections vaccinales, le degré d'immunité atteint. Cette dernière possibilité étant d'une certaine utilité aussi lorsqu'il s'agit — (ce qui pourrait permettre d'envisager certaines précautions hygiéniques qui resteraient à imposer individuellement après chaque vaccination) — de se faire une idée sur l'état général d'un sujet.

Les expériences de Ramon et Djourichitch chez les animaux établissent le seul intérêt incontestable des injections uniques de vaccins associés avec un seul lieu d'injection pour une même séance vaccinale, c'est-à-dire d'une introduction uniloculaire hypodermique de vaccins toujours mélangés.

L'administration de deux ou plusieurs vaccins différents dans deux ou plusieurs endroits différents de l'organisme, même simultanément, ne présente aucun des avantages des vaccinations par association et mélange de vaccins.

Chez l'adulte ainsi que chez l'enfant la vaccination associée se sert de vaccins dont le mélange se fait ou bien extemporanément dans la seringue de l'opérateur, ou bien de vaccins associés d'avance, à des doses et dans des proportions préétablies, et on trouve déjà dans le commerce des vaccins associés prêts à être injectés.

Les doses adoptées par les auteurs pour les vaccinations associées sont le résultat de l'expérience acquise avec les vaccinations simples.

Les injections vaccinales hypodermiques se font dans le tissu cellulaire lâche sous-cutané dans la fosse sus-épineuse de la région scapulaire.

Les précautions locales à prendre ne diffèrent en rien de celles qu'on prend pour n'importe quelle injection hypodermique, à savoir une rigoureuse asepsie de la peau. Cette voie sous-cutanée paraît invariablement la seule à choisir de toutes les voies hypodermiques, l'administration intraveineuse des vaccins présentant des dangers — nous reviendrons sur la question au moment de l'étude des réactions post-vaccinales — qui peuvent être graves. Une bonne précaution à prendre réside dans le fait de s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin, sous-cutané.

Les réactions que présente l'organisme à la suite d'une injection de vaccins associés ne diffèrent en rien — ni par l'étendue ni par l'intensité du tableau clinique — des réactions généralement bénignes consécutives l'injection des vaccins composants séparément. Néanmoins, il reste pour les vaccinations associées comme pour les vaccinations simples une

mesure hygiénique à imposer aux individus ayant été vaccinés, c'est-à-dire un repos aussi complet que possible et la diète lactée pendant les quarante-huit heures qui suivent chaque injection.

En milieu militaire, ce repos constitue un inconvénient important pour la méthode — les journées de repos constituant une perte pour l'instruction des soldats, d'autant plus sensible que la durée du service militaire paraît devoir être abrégée en temps normaux de plus en plus — et ceci fait envisager une réduction du nombre des piqûres dans les cas, où cela semble possible.

Dopter publie en avril 1933, les résultats obtenus dans l'armée par une vaccination associée anti-typho-paratyphoïdique et anti-diphthérique au moyen de deux injections vaccinales — au lieu de trois —, les vaccins antityphoïdiques T. A. B. chauffé étant celui qu'on avait déjà employé, l'anatoxine dyphthérique par contre, titrant 16 unités anatoxiques par centimètre cube au lieu de 10 unités comme les anatoxines ayant été employées précédemment. Les résultats obtenus furent aussi bons que ceux de la méthode des trois injections. Néanmoins, une conclusion unique ne s'impose pas, car Ramon indique en janvier 1936, comme une meilleure manière à adopter, la méthode des trois injections, le T. A. B. ne conférant une immunité suffisante qu'à ce prix-là.

Une question primordiale dans l'administration des vaccins associés de façon à assurer une immunisation dans les meilleures conditions est celle des

intervalles à mettre entre les injections. Les résultats obtenus par Suhateaum, Albescu et Tarcoveaum qui ne laissèrent passer qu'une semaine entre deux injections consécutives de vaccins paraissent légèrement inférieurs quant au pourcentage des immunisations incontestables, à ceux publiés par les auteurs ayant accordé un répit de 15 à 18 jours entre les injections vaccinales à leurs sujets. Ramon fixe d'une façon générale ces intervalles à trois semaines sans distinction du numéro d'ordre de la piqûre dans la série vaccinale, ni du nombre des vaccins associés ou des doses employées. Ramon n'attire pas, non plus, l'attention sur le nombre des unités anatoxiques au centimètre cube d'anatoxine. Voici d'après Ramon, la technique des différentes vaccinations associées ainsi que l'indication des doses pour les adultes.

A. — *Vaccination associée anti-diphtérique-
anti-tétanique.*

La vaccination anti-tétanique exigeant trois injections pour conférer au sujet vacciné une immunité durable et solide, la vaccination associée anti-diphtérique-anti-tétanique comporte, elle aussi, trois injections, à trois semaines d'intervalle de chacune.

2 cmc. du mélange	{	anatoxine diphtérique 1 cmc.
		anatoxine tétanique 1 cmc.

Le mélange se fait dans la seringue (au moment de l'emploi).

B. — *Vaccination associée anti-typho-para-typhoïdique-
anti-diphtérique.*

Du fait de la nécessité qui est apparue ces dernières années de faire trois injections de vaccin T. A. B., pour augmenter l'efficacité, cette vaccination associée comporte trois injections. Il est délivré depuis quelque temps déjà un vaccin mixte, mélangé en proportions convenables de vaccin T. A. B. et d'anatoxine diphtérique. Mais le praticien peut également préparer son mélange extemporanément dans la seringue :

Donc : trois injections à trois semaines d'intervalle de chacune :

2 cmc. du vaccin mixte (préparé d'avance dans l'ampoule) ou :

2 cmc. du mélange { 1 cmc. T. A. B.
extemporané { 1 cmc. anatoxine diphtérique.

C. — *Vaccination associée anti-typho-para-typhoïdique
anti-tétanique.*

Si le vaccin mixte (mélange du vaccin T. A. B. et d'anatoxine tétanique) n'est pas délivré dans l'ampoule même, on le préparera dans la seringue.

Ici encore : Trois injections à trois semaines d'intervalle de chacune :

2 cmc. du vaccin mixte préparé d'avance dans l'ampoule ou :

2 cmc. du mélange { 1 cmc. T. A. B.
extemporané { 1 cmc. anatoxine tétanique.

D. — *Vaccination associée triple antipho-paratyphoïdique — anti-diphtérique — anti-tétanique :*

Si la vaccination mixte (mélange du vaccin T. A. B. et des anatoxines diphtériques et tétaniques) n'est pas délivré dans l'ampoule même, on le prépare dans la seringue.

Trois injections :

1^{re} injection : 2 cmc. du vaccin mixte ou :

	{	0,5 cmc. T. A. B.
3 cmc. du mélange	{	1 cmc. d'anatoxine diphtérique.
	{	1 cmc. d'anatoxine tétanique.

Après trois semaines :

2^e injection : 3 cmc. du vaccin mixte ou :

	{	1 cmc. T. A. B.
3 cmc. du mélange	{	1 cmc. d'anatoxine diphtérique.
	{	1 cmc. d'anatoxine tétanique.

Après un délai de trois semaines :

3^e injection : mêmes doses que la seconde injection.

Chez l'enfant les doses doivent évidemment être moindres et les précautions cliniques concernant le tri des sujets aptes à recevoir la vaccination beaucoup plus étendues. La vaccination bi-anatoxique semble pouvoir être administrée sans risques exceptionnels mais l'association d'un vaccin microbe comme le T. A. B. exige une connaissance parfaite des antécédents nerveux personnels et héréditaires du petit sujet.

La vaccination des enfants par vaccins associés est une méthode qui actuellement a fait ses preuves. Les techniques à employer paraissent aussi être fixées d'une façon définitive.

Avec P. Giraud (1934) il nous semble utile de pratiquer les vaccinations antityphoïdiques chez l'enfant à l'âge de 2 ans, au-dessous de 18 mois toutefois l'enfant ne devant pas être vacciné. L'âge scolaire paraît un peu tardif pour les vaccinations par le T. A. B. Giraud préconise les doses suivantes pour la vaccination anti-typho-paratyphique-anti-diphtérique chez l'enfant de 2 ans environ :

1^{re} injection : 1 cmc. d'anatoxine + 1/10 cmc. T. A. B.

Intervalle de 3 semaines,

2^e injection : 1 cmc. 1/2 d'anatoxine + 2/10 cmc. T. A. B.

Intervalle de 3 semaines.

3^e injection : 1 cmc. 1/2 d'anatoxine + 3/10 cmc. T. A. B.

Mais ces doses semblent trop réduites car Dreyfus-Sée après avoir divisé les vaccinations associées chez l'enfant en : *a*) vaccinations bi-anatoxiques (tétaniques et diphtériques) ; *b*) bi-anatoxiques-microbiennes (anatoxine diphtérique + anatoxine tétanique + T. A. B. chauffé) donne les doses suivantes :

Vaccination bi-anatoxiques :

1^{re} injection : 1 cmc. anatoxine diphtérique + 1 cmc. anatox. tétanique.

2^e injection : 1 cmc. 5 anatoxine diphtérique + 1 cmc. 5 anatox. tétanique.

3^e injection : 2 cmc. anatoxine diphtérique + 1 cmc. 5 anatox. tétanique.

Pour les vaccinations simultanément anti T. A. B. les doses de ce dernier vaccin sont suivant l'âge comme suit :

T. A. B.	De 18 mois-3 ans	De 3 ans-7 ans	De 7 ans-15 ans
1 ^{re} injection....	2/10 cmc.	1/4 cmc.	1/4 cmc.
2 ^e injection....	4/10 cmc.	1/2 cmc.	3/4 cmc.
3 ^e injection....	1/2 cmc.	1/2-3/4 cmc.	3/4-1 cmc.

Il est bon de faire au bout de 1 an une injection de rappel (comme pour la vaccination simple par les anatoxines de Ramon) de 2 cmc. anatoxine diphtérique + 1 cmc. 1/2 d'anatoxine tétanique. Cette injection de rappel entretient l'immunité et peut être faite aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Elle présente en cas d'épidémie diphtérique ou de blessure (la plaie souillée de terre) l'avantage d'éviter les risques des accidents fréquents consécutifs à la sérothérapie systématique. Pour les enfants chez lesquels les traumatismes laissent le médecin si souvent perplexe, la pratique des vaccinations par les anatoxines associées avec l'injection de rappel faite périodiquement et à l'occasion des traumatismes suspects ou en période d'épidémie pour la diphtérie, reste une méthode préventive d'une valeur incontestable.

IV

Indications et contre-indications des vaccinations associées.

Les indications des vaccinations associées peuvent se poser en peu de mots. Chaque fois qu'il n'y a pas de contre-indication d'ordre pathologique ou organique, chaque fois que l'occasion d'une vaccination simple se présente, il y a lieu de pratiquer la vaccination par vaccins associés. Ceci peut être érigé en système prophylactique.

La substitution d'une vaccination systématique des enfants, contre les trois maladies (fièvres typhoïdes, dysenteries, scarlatine) qui causent une mortalité importante parmi les tout petits, aux moyens intempestifs de la sérothérapie serait réaliser un progrès incontestable. La pratique des vaccinations bi-anatoxiques qui ne présentent pas d'inconvénients même administrées par le médecin scolaire, celle des vaccinations bi-anatoxi-microbiennes — et peut-être dans le proche avenir l'adjonction d'autres vaccins contre les maladies infectieuses de l'enfance, qui incomberait au médecin de famille, — aurait le gros avantage d'une part de lutter efficacement contre les maladies, d'autre part, d'éviter le désagrément des accidents sériques.

Chez les adolescents et chez l'adulte, on fera appel aux vaccinations associées par vaccins mixtes dans les combinaisons nécessaires suivant les circonstances. Dans l'armée française la vaccination mixte T. A. B. + anatoxine diphtérique est obligatoire. Les constatations de la dernière guerre rendent probable l'extension de la méthode en milieu militaire par adjonction de la vaccination antitétanique obligatoire facilitée par la méthode des vaccinations associées.

En qualité de Roumain, je souhaite à cet égard que la Roumanie réalise aussi pour son armée, ce progrès qui est la vaccination obligatoire, triple anti-typhoïde, anti-diphtérique anti-tétanique. Dans les milieux hospitaliers, parmi le personnel des institutions de santé, les indications des vaccinations associées apparaissent comme d'une importance évidente.

Mais l'innocuité de cette méthode n'est assurée que par une connaissance des contre-indications résidant dans diverses affections morbides passagères — dans quel cas, elles ne forment qu'une indication de sursis à la vaccination — et de certaines tares organiques rendant la vaccination formellement contre-indiquée. Grâce à la connaissance de ces contre-indications un examen préalable des sujets susceptibles d'être vaccinés éliminera ceux pour lesquels la vaccination constitue un danger.

Les contre-indications des vaccinations associées résultent des observations faites à l'occasion des vaccinations simples. Elles varient en étendue selon le nombre et la qualité des vaccins qu'on associe. Elles

sont plus étendues chez l'enfant que chez l'adulte. Mais l'enfant déclaré apte à être vacciné — donc examiné sérieusement à la lumière des connaissances de ces contre-indications — présente beaucoup moins de réaction nécessitant une interruption de la vaccination en cours, que l'adulte admis à être vacciné dans les mêmes conditions.

Pour l'adulte comme pour l'enfant une contre-indication formelle est constitué par les maladies fébriles en cours, ou la convalescence des maladies infectieuses aiguës. D'autre part, les tuberculeux présentent des réactions plus fréquentes et plus fortes que les sujets sains, néanmoins la vaccination ne semble pas amener chez eux une aggravation des lésions (Bay 1932). L'opportunité d'une vaccination chez un tuberculeux est dictée par son état général. C'est encore une question d'état général lorsqu'il s'agit d'éliminer les sujets débiles atteints d'une affection cardiaque. Mais la contre-indication absolue est réalisée par la débilité rénale et *ipso facto* par toutes les affections rénales caractérisées. Grâce à Meersseman (1934) qui publie 13 observations de complications rénales — pour un ensemble de 8.000-10.000 vaccinés — on peut formuler les conclusions suivantes : il faut s'abstenir de vacciner les individus atteints de néphrite chronique et même ceux présentant des albuminuries passagères, lesquelles restent un indice de « débilité rénale », pouvant être aggravée par le passage au niveau du filtre rénal des toxines et en général protéines microbiennes. Ces contre-indications des vaccinations en

général sont valables pour les vaccinations associées d'une manière aussi formelle.

Chez les enfants les états d'insuffisance hépatique, l'asthme et la spasmophilie constituent autant de contre-indications sous peine de voir apparaître des accidents tels que les vomissements cycliques, les convulsions et crises d'asthme (Deyfus-See, 1936). Bien entendu les autres contre-indications énumérées plus haut gardent leur importance primordiale chez les enfants d'une façon aussi nette.

En résumé, les contre-indications qui régissent l'application des vaccinations associées sont de deux ordres :

a) ABSOLUES : — affections pulmonaires et cardiaques susceptibles de recevoir un coup de fouet à la suite des réactions vaccinales fébriles.

— les affections rénales caractérisées, comprenant les états de débilité rénale se révélant par des albuminuries intermittentes aussi légère qu'elle puisse être.

b) TEMPORAIRES : — maladies infectieuses aiguës, et périodes de convalescence de ces maladies.

— surmenage et fatigue.

— troubles digestifs fébriles ou non.

— toute affection fébrile médicale ou chirurgicale.

— paludisme latent.

V

Etudes des réactions post-vaccinales et des résultats cliniques des vaccinations associées.

Les réactions vaccinales sont d'une façon générale bénignes autant par les manifestations cliniques qu'elles occasionnent que par les suites éventuelles, et si d'une part leur apparition chez un vacciné entraîne l'interruption de la vaccination en cours, leur pronostic reste bon sans contradiction possible. Les albuminuries persistantes donnant droit de parler de néphrite sont d'une extrême rareté (2 cas pour 10.000 vaccinations, dans les observations de Meersseman) et ne font qu'accentuer la nécessité d'un examen médical rigoureux des individus devant être vaccinés.

Henri, Guillemau et Passa, se rapportant aux vaccinations pratiquées dans le régiment des sapeurs pompiers de Paris (136 recrues de ce régiment aptes à tout point de vue à être vaccinés, ayant reçu chacune 2 injections vaccinales — la première de 0 cmc. 75 de T. A. B. + 1 cmc. d'anatoxine, la deuxième 1 cmc. 25 de T. A. B. + 1,50 d'anatoxine, 2 jours de repos après chaque injection, dont le premier avec diète lactée, le

deuxième avec une légère alimentation) constatent 12,5 % d'élévations thermiques au-dessus de 38°5 après la première injection vaccinale et 5,2 % après la deuxième. Ces constatations se joignant à celles de Dopter et de Meersseman réduisent à 5-10 % la proportion des réactions fébriles post-vaccinales qui au début des vaccinations collectives semblait beaucoup plus importante. Le Dr Saisava de Tokio avait publié une statistique avec 38 % de réactions fébriles pour un nombre de 27.000 vaccinations pratiquées chez des soldats japonais.

Henri, Guillemau et Passa classent les réactions fébriles en trois catégories suivant le laps de temps qui s'écoule entre l'injection vaccinale et l'apparition des troubles réactionnels. La première catégorie est formée par les *réactions précoces*, se produisant de dix à trente minutes après l'injection. Elles sont les moins fréquentes, mais les plus intenses (1,4 % des vaccinés, 11,7 % des réactions fébriles). Dans un cas du service du professeur Pilod — un jeune mécanicien ayant fait une rougeole dans sa jeunesse et une fièvre paratyphoïde à 17 ans et ne présentant aucune tare organique latente, — quinze minutes après la fin de l'injection apparaissent les troubles suivants : fièvre intense et céphalée. La fièvre à 40° persiste toute la nuit et la journée du lendemain ; nausées, vomissements verdâtres muqueux, clairs, sans aliments ; légère sensibilité abdominale aux zones d'insertions musculaires. Au point d'injection : tuméfaction, rougeur, douleur. Dans les urines un peu d'albumine, pas de

cylindre et pas de cellules. L'urée sanguine à 1 gramme par litre. 4.800.000 globules rouges et 8.500 globules blancs par millimètre cube de sang. Hémoglobine 95 %, lymphocyte 11 %, monos moyens 17 %, polynucléaires neutrophiles 82 %, pas d'éosinophiles, pas de basophiles. Temps de saignement 8 minutes, de coagulation 28 minutes, rétractilité du caillot normale. Les troubles digestifs disparaissent dans la 4^e journée, l'apyrexie s'affirme et le sujet se trouve libéré de tout malaise.

Les réactions moyennes les plus fréquentes (7,3 % des vaccinés, 58,8 % des réactions fébriles). Le début se fait dans les heures qui suivent l'injection. Les troubles que présentent les vaccinés consistent dans de la fatigue plus ou moins subite, lourdeur ; l'attention du sujet se porte vers le point de son injection. Le sujet se plaint de courbature, rachialgie, frissons ; il présente des troubles digestifs, nausées, vomissements. Enfin la fièvre est à 39° et s'accompagne de céphalée et sueurs abondantes. Le lendemain le même tableau va en diminuant d'intensité. Le soir tout rentre dans l'ordre. Les malades se sentent « comme ayant la gueule de bois » et asthéniques comme après des excès sexuels. La durée de la réaction est rarement de trois à quatre jours.

Les réactions tardives apparaissent atténuées et d'une fréquence plus réduite (3,6 % des vaccinés, 29 % des réactions fébriles). Elles se produisent trente à quarante heures après l'injection et sont analogues

aux précédentes, mais les troubles sont moins accusés.

Les auteurs auxquels nous faisons ce large emprunt constatent deux faits, à savoir que les substances humorales réalisant l'immunité n'apparaissent dans le sang que trois semaines après l'injection vaccinale, et le fait que l'intensité des réactions fébriles n'est pas en rapport avec l'intensité de la formation des anticorps. « Le pouvoir bactériolytique peut même être plus intense avec le sérum d'un homme ayant eu seulement 37° qu'avec celui ayant eu 39° ». Ils sont d'accord à cet égard avec Kutschen et Hetsch.

Enfin ils décrivent un syndrome sanguin se caractérisant par des modifications de la formule sanguine leucocytaire similaire à tous les états fébriles.

L'examen du sang (frottis) pratiqué vingt-quatre-trente heures après l'injection permet de constater :

- une polynucléose constante (78-82 % et un cas avec 95 % polynucléaires) ;
- Les polynucléaires neutrophiles sont en nombre nettement supérieur, les éosinophiles en proportion normale ou plus souvent diminuée. La variation des proportions est en rapport avec l'intensité de la fièvre.
- Les leucocytes se tiennent aux environs de 8.000.

Chez les sujets ne présentant pas de variations de la température, il n'y a pas de changement de la formule sanguine.

- Elévation passagère du taux de l'urée sanguine.
Les auteurs la mettent sur le compte de l'oli-

gurie consécutive à la déshydratation par les vomissements.

Meersseman étudiant les réactions rénales post-vaccinales constate les symptômes suivants :

- évolution fébrile plus ou moins intense accompagnée de malaise général, courbature et parfois douleurs lombaires qui signent la souffrance du parenchyme rénal ;
- albuminurie légère, avec, dans le sédiment urinaire, des éléments traduisant des lésions légères des tubes excréteurs : cellules épithéliales, cylindres granuleux ou hématiques. Ces signes lésionnels peuvent manquer quelquefois ;
- les fonctions excrétrices ne sont jamais troublées : pas de rétention chlorurée ; l'élimination uréique n'est compromise que très rarement et jamais d'une façon durable ; l'élimination de la phénolphtaléine paraît dans certains cas légèrement déficiente.

L'auteur souligne la bénignité de règle de l'évolution.

Andrieu publie une observation sur un cas d'érythrodermie consécutive à une vaccination associée (T. A. B. + anatoxine diphtérique) chez un sujet ayant dans ses antécédents morbides personnels une rougeole, scarlatine, diphtérie sans en avoir gardé une tare organique quelconque. L'intérêt de l'observation se trouve aussi dans la constatation d'un léger épanchement pleural survenu trois semaines après la première

piqûre vaccinale. La deuxième injection vaccinale 101 jours après la première déclanche l'érythrodermie qui cède rapidement au traitement par l'hypo-sulfite. Les diverses méthodes de laboratoire permirent à l'auteur de faire un diagnostic différentiel très précis et d'éliminer toute autre raison possible en dehors de la vaccination pour expliquer l'origine de cette érythrodermie, le seul cas ayant été publié.

Conclusions.

1° La méthode des vaccinations associées par vaccins mixtes, issue d'une constatation de Ramon et de l'application qu'il en fit avec Zoeller chez l'homme s'est avérée supérieure aux vaccinations simples à un triple point de vue :

- a) L'immunité obtenue par cette méthode est plus forte que celle des vaccinations par un seul vaccin à la fois, car loin de contrecarrer leurs effets, les vaccins administrés simultanément et par une unique voie d'introduction semblent augmenter réciproquement leurs effets immunisants.
- b) L'avantage que présente cette méthode par la réduction des manipulations techniques et des actes de petite chirurgie à une seule série de trois injections pour une vaccination simultanée multiple est de nature à faciliter l'extension de la prophylaxie anti-infectieuse par la vaccination, car une des raisons du peu de faveur auprès du public de cette dernière est justement la technique de l'administration des vaccins.

- c) L'efficacité et l'innocuité des vaccinations associées étant au moins égales sinon, supérieures à celles des vaccinations par un vaccin unique, le minimum de risques représentés par les réactions postvaccinales toujours possibles, que court le vacciné, est réduit dans la mesure de la réduction du nombre des injections aboutissant à une multiimmunisation simultanée.

2^o Les précautions à prendre pour éviter de voir apparaître des accidents postvaccinaux sont à considérer — comme pour les vaccinations simples — sous le rapport :

- a) De l'importance majeure à accorder aux examens cliniques et de laboratoire préalables dans le but d'écarter tous ces sujets porteurs d'une contre-indication. L'extension du champ des contre-indications étant une garantie de succès de la méthode qui poursuit des immunisations collectives ne saurait s'arrêter devant l'inconvénient de voir conserver à un certain nombre d'individus leur réceptivité infectieuse ; pour ces sujets, le danger de l'infection se trouve contre-balancé par celui d'une vaccination intempestive.
- b) De l'importance incontestable d'une technique des administrations vaccinales sans reproche.
- c) De l'importance de l'observation rigoureuse des prescriptions de repos et de diète pendant les deux jours qui suivent les injections vaccinales.

3^o L'efficacité et l'innocuité avérées des vaccinations associées par vaccins mixtes forment leurs indications sociales et déterminent la nécessité de les voir admises dans la mesure la plus large, comme moyen de lutte contre les maladies infectieuses autant sous le rapport endémique qu'épidémique. Le bénéfice le plus sûr de cette méthode est réservé aux collectivités telles que l'armée et les écoles, mais elle présente pour l'individu isolé autant d'avantages et c'est pourquoi leur application en clientèle privée est un devoir pour le médecin.

Vu : le Président de la thèse,
TANON.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Ramon (G).* — Les vaccins associés (Soc. Biol., 16 janvier 1926, et Paris médical, 5 juin 1926).
- Ramon et Zoeller.* — Vaccinations par vaccins associés (Paris Médical, 15 janvier 1926).
- Les vaccins associés par union d'une anatoxine et d'un vaccin microbien (T. A. B.) ou par mélange d'anatoxines (Soc. Biol., 16 janvier 1926 ; Bull. Soc. de Biol., XCIV, 1926, page 106).
- Les vaccins associés (C. R. Soc. de Biol., 1926, janvier).
- Zoeller et Ramon.* — Les vaccinations par vaccins associés (Paris Médical, 5 juin 1926).
- Martin, Loiseau et Laffaille.* — L'immunisation anti-diphtérique par l'anatoxine chez l'homme. Application à la prophylaxie de la diphtérie (Annales de l'Institut Pasteur, t. XLII, septembre 1928, p. 101).
- Michel Noury.* — Contribution à l'étude des vaccinations associées (Thèse de Paris, juillet 1928).
- Zoeller (Chr.).* — Les vaccinations associées (T. A. B., anatoxine diphtérique) (Bull. Acad. de Médecine, n° 36, 30 octobre 1928, page 1070).
- Rosenthal (P.).* — Association antivirüs, bactériophage (C. R. Soc. Biol., 102-734-736, 6 déc. 1929).
- Ramon.* — Méthode nouvelle d'immunisation active. Les vaccinations anatoxiques. Les vaccinations associées (Revue médicale française, n° 4, avril 1930, p. 323).
- Dopter (Ch.).* — La vaccination associée (anti typhoïdique et anti-diphtérique, appliquée à la prophylaxie dans l'armée)

(Bull. de l'Académie de Médecine, séance du 19 mai 1931).

Aicooli. — Vaccination associée anti-typho-paratypho diphtérique (La Riforma Medica, 24 septembre 1932).

Dopter. — Nouvelle étude sur la vaccination associée (anti-typhoïdique et anti-diphtérique dans l'armée) (Académie de Médecine, 24 mai 1932).

Fricker (J.) et Ferrabonc (L.). — La pratique de la vaccination associée anti-typho-paratyphique-diphtérique (Presse Médicale, n° 44, 1^{er} juin 1932).

Peloquin (A.), Frejaville (P. E. A.). — Contribution à l'étude des résultats de la vaccination associée anti-diphtérique (Arch. méd. et pharm. militaires, n° 2, août-septembre 1932).

Boltanski (Et.). — La vaccination associée anti-typho-paratyphique-anti-diphtérique dans l'armée (Presse Médicale, 16 août 1933, n° 65).

Gonzon (O.), Loiseau et Laffaille. — Prophylaxie des injections typhoïdiques et de la diphtérie par la vaccination associée dans le personnel des hôpitaux de Paris. Insuffisance de la rhino-vaccination anti-diphtérique (Bull. de l'Académie de Médecine, n° 8, séance du 21 fév. 1933, p. 236).

Dopter. — La vaccination associée anti-typho-paratyphoïdique-anti-diphtérique (Annales de l'Institut Pasteur, n° 4, avril 1933, p. 446-503).

Meersseman. — Les vaccinations associées dans l'armée (T. A. B. et anatoxine diphtérique). Enseignements et résultats (Revue médicale française, n° 3, mars 1933).

— Les vaccinations associées anti-diphtériques et anti-typho-paratyphiques dans l'armée (La Presse médicale, n° 95, 29 février 1933).

Ramon (G.) et Djourichitch (M.). — Recherches expérimentales sur les vaccinations associées (C. R. de la Soc. de Biol., 1933, n° 26).

Ramon et Djourichitch. — Recherches expérimentales sur les vaccinations associées (Annales de l'Inst. Pasteur, 1933, octobre, n° 4).

— Recherches expérimentales sur les vaccinations associées (Résumé dans Recueil de Méd. vétérinaire de l'Ecole d'Alfort, n° 10, octobre 1934).

Tanon (L.) et Cambessedès. — Vaccinations associées (Revue de Puériculture, t. II, n° 5, 1934).

Antona (D.) et Valensin (R.). — Préparation de l'anatomie tétanique par la méthode de Legroux (R.) et Ramon (G.) (C. R. Soc. de Biol., séance du 17 mars 1934, n° II, t. CXV, p. 1209).

Giraud (P.). — La vaccination associée typho-diphtérique chez l'enfant (Arch. de Médecine Générale et Coloniale, n° 4, 1934).

— La vaccination associée typho-diphtérique chez l'enfant (C. R. Soc. de Médecine de Marseille, 14 avril 1934).

Meersseman. — A propos des contre-indications rénales de la vaccination associée anti-diphtérique-anti T. A. B. (Soc. de Méd. Mil. Française, séance du 12 juillet 1934).

Michard (L.). — Contribution à l'étude des vaccinations associées anti-typho-paratyphoïdiques diphtériques (Thèse de Paris, Jouve, 1934).

Ramon et Djourichitch. — Les vaccinations associées, recherches expérimentales et applications cliniques (Journal médical français, n° 10, octobre 1934, p. 348).

Suhateanu, Albescu et Tarcoveanu. — Contribution à l'étude des vaccinations associées (Soc. de Biol. de Bucarest, séance du 15 mars 1934 ; C. R. Soc. de Biol., t. XCV, p. 1547).

Boisserie-Lacroix. — Trois années de vaccinations mixtes anti-tétaniques et anti-diphtériques au solarium de Gradignan (Soc. de Méd. Inf. de Bordeaux et du sud-ouest, séance

du 9 janvier 1935. In Gaz. hebd. Sc. Méd. de Bordeaux, n° 8, 24 fév. 1935).

Doche. — Au sujet de la vaccination anti-tétanique systématique associée à la vaccination anti-diphtérique chez l'enfant (Soc. de Méd. Infantile de Bordeaux et du sud-ouest, séance du 9 janv. 1935).

Henri, Guilleman et Passa. — Les réactions vaccinales bénignes au cours des vaccinations associées (étude clinique) (Soc. de Méd. Militaire Française, n° 2, février 1935).

Montel. — Les nouvelles vaccinations dans l'armée. Vaccinations associées (L'association médicale, juillet 1935, n° 7).

Ramon (G.). — La vaccination anti-diphtérique et la vaccination anti-tétanique au moyen des anatoxines spécifiques et les vaccinations associées dans la pratique (Rev. de Microbiologie appliquée, mars-avril 1935, n° 5).

X. — Les vaccinations associées (Journal des Praticiens, n° 21, 25 mai 1935).

X. — Peut-on immuniser par inhalation contre la diphtérie et contre le tétanos (Journal de thérapeutique française, août 1935).

Andrieu (M. G.). — Un cas d'érythrodermie consécutive à une vaccination associée (Soc. de Médecine Militaire Française, février 1936).

Dreyfus-Sée (G.). — Rapport sur la vaccination associée chez l'enfant (La Pédiatrie Pratique, n° 4, 15 avril 1936).

Didier Hesse. — Pourquoi et comment pratiquer les vaccinations mixtes (L'association médicale, n° 3, mars 1936).

Pilod (M.) et Jude (A.). — Recherches sur l'immunité anti-diphtérique chez les adultes soumis à la vaccination associée triple anti-typho-paratypho-anti-tétanique (Bull. Ac. de Méd., séance du 26 mai 1936, n° 20, 1936).

Ramon (G.). — Technique et indications des vaccinations associées (Le Concours Médical, 5 janvier 1936).

- Les anatoxines diphtériques, tétaniques, staphylococ-
ciques dans leurs applications. Les vaccinations asso-
ciées. Renseignements pratiques (L'Echo Médical du
Nord, n° 22, 31 mai 1936).
-

